

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ОПТИМІЗАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ОЛЕОГЕЛІВ РАНОЗАГОЮЮЧОЇ ДІЇ

Автори провели аналіз прописей олеогелів для використання в стоматологічній практиці. Показано, що розроблені ще в 1990-х роках досліджувані прописі повністю відповідають сучасним вимогам фармацевтичної розробки, стандартизації та сертифікації

Ключові слова: олеогель, мазь, запалення м'яких тканин, екстемпоральні лікарські засоби.

Важливим завданням сучасної фармації є забезпечення населення України ефективними лікарськими препаратами, розробленими у відповідності до вимог європейської стандартизації та сертифікації, нетоксичними, безпечними, якісними і водночас доступними споживачу ліків, у тому числі і для лікування стоматологічних захворювань, які вимагають комплексної фармакотерапії та хірургічного втручання.

Для вирішення цього завдання практичного значення набуває розробка мазевих лікарських форм, зокрема, олеогелів екстемпорального виготовлення багатокомпонентного складу, які є досить ефективними з позицій доказової бази, але не випускаються фармацевтичною промисловістю у зв'язку з проблемою їх стандартизації.

Державна фармакопея (ДФ) України (Доповнення 3) у загальній фармакопейній статті на лікарські форми «М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування» (Praeparationes molles ad usum dermicum) [4] висуває вимоги до основи, стерильності, виробництва, випробування, зберігання, маркування. Зокрема, зазначається, що «гелі» — м'яка лікарська форма, що складаються з рідин, в яких досягнуто гелеутворення за допомогою підходящих гелеутворювачів. При цьому обов'язково враховуються фізико-хімічні властивості складових компонентів мазей та їх сумісність.

Згідно сучасного підходу до трактування гелів, олеогелі — це складні колоїдні системи, у яких дисперсним середовищем служать змашуючі рідини-масла, рідше — полісілоксани, а дисперсною фазою — різні органічні та неорганічні сполуки, здатні до утворення структури каркасу (загущувачі)-високодисперсні силікагелі, ліпофільні глини, тверді вуглеводні (парафін) з врахуванням специфіки впливу на ці характеристики — поверхнево-активні речовини [14].

Гелі є зручною лікарською формою для місцевої терапії: добре розподіляються і всмоктуються на слизовій, що обумовлює високу біодоступність активних речовин. Тісний зв'язок гелю з слизовою оболонкою полегшує проникнення лікарських речовин. Завдяки в'язкості формують наповнювачів зменшується дифузія активного інгредієнту в порожнину рота, а відносно повільне розмивання слиною дозволяє зберегти оптимальну концентрацію діючої речовини (ДР) на локалізованій ділянці.

Відомо, що терапевтичний ефект м'яких лікарських форм (МЛФ) визначається, перш за все, лікарською речовиною, а мазева основа забезпечує цілеспрямований характер її біотрансформації та необхідну фармакотерапевтичну дію. Тому на даний час приділяється значна увага розробці нових основ, що володіють цінними властивостями та відповідають призначенню м'яких лікарських форм. Основною хіміко-фармацевтичною вимогою до мазевих основ, що входять до складу МЛФ для лікування гнійних запалень є забезпечення відтоку гнійно-некротичного виділення. На даний час асортимент основ з такими властивостями є незначним. З врахуванням цього, розробляються нові мазеві основи, основною властивістю яких є осмотична активність [9].

Відповідно з цим, актуальності набуває оптимізація технології олеогелів цільового призначення системної дії. Перспективними в даному напрямку (незважаючи на досить тривалий час практичного застосування) є препарати для зовнішнього застосування на основі мефенаміну натрієвої солі та метилурацилу. Такі препарати переважно чинять протизапальну, анальгетичну та регенеруючу дію як засоби для зовнішнього застосування на емульсійній основі.

Відомо, що якість, ефективність та безпека будь-якого ЛЗ закладається ще на етапі його фармацевтичної розробки. Для створення ефективного і безпечного м'якого лікарського засобу необхідно обґрунтувати методологічний підхід до фармацевтичної розробки з урахуванням медико-біологічних вимог до ЛЗ, особливостей проникнення речовин крізь шкіру; шляхом

експериментальних досліджень довести, що кількісний вміст активно-діючих, допоміжних речовин у складі ЛЗ та лікарська форма є оптимальними для його передбачуваного застосування, технологічний процес забезпечує високу якість виготовленого засобу, а пакувальні засоби належно зберігають ЛЗ протягом гарантійного терміну застосування [1,14].

Сучасна концепція (система) забезпечення якості лікарських препаратів являє собою систему належних практик на всіх етапах життєвого циклу лікарських препаратів. Практично у всіх країнах світу виготовлення ЛЗ в умовах аптек мають відповідати вимогам національних фармакопей або іншим державним нормативним документам, і бути придатними до використання, згідно із призначенням лікаря [15].

Виробництво лікарських засобів в аптеках в Європейському Союзі (ЄС) здійснюється згідно зі стандартами, розробленими (у рамках роботи Конвенції з фармацевтичних інспекцій (PIC)) відповідно до програми співробітництва щодо фармацевтичних інспекцій (PIC/S) і наведені в документі «Провідні принципи PIC/S із належної практики до процесів виготовлення лікарських препаратів у закладах охорони здоров'я» [15].

Як відомо, виробництво ЛЗ в аптеках країн ЄС проводиться згідно зі стандартами Належної аптечної практики (НАП) та регламентується Державною фармакопеею України [4], наказами МОЗ України, методичними рекомендаціями та інструкціями [2,3,11,12,15].

На відміну від технології ліків заводського виробництва, екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ) переважно виготовляються за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням лікувально-профілактичного закладу. Загальні принципи аптечної технології виготовлення лікарських засобів мають забезпечувати відповідність ЕЛЗ вимогам відповідних загальних статей ДФ на лікарські форми. На жаль, вимоги до виготовлення більшості екстемпоральних лікарських препаратів сьогодні практично відсутні. Так, технологічні аспекти закладені ще у наказі МОЗ України № 197 від 07.09.1993 р. При приготуванні м'яких та інших лікарських форм аптеки керуються навчально-методичною та довідковою літературою. Наказом МОЗ України № 637 від 31.12.03 р. [10] передбачено створення документів з питань стандартизації та сертифікації виробництва лікарських засобів, у тому числі і екстемпоральних ліків.

Тому сьогодні великої уваги набуває проблема оптимізації та раціоналізації аптечного виготовлення лікарських препаратів. У зв'язку з цим, розробка олеогелів цільового призначення, оптимізація їх складу та технології з метою удосконалення якості фармакотерапевтичного процесу є актуальним.

Основу нашого дослідження склали розроблені Л.В. Келіним, Е.В.Тарасовою та співав. [13] мазі (типу олеогель) з фторафуром і натрію мефенаміном; Е.В.Тарасовою, В.М.Горицьким та співав. [16] олеогелю пентоксилу екстемпорального виготовлення, які перевірялись на відповідність сучасним вимогам стандартизації, сертифікації та загалом технології МЛФ.

У 2010 р. С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюком, Н.І. Гудзь [1] було запропоновано блок-схему фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів. Дана схема активно використовувалась при аналізі даних прописів.

Було встановлено, що «Мефенаміну натрієва сіль», яка є головною діючою речовиною мазі [5], належить до нестероїдних протизапальних речовин. Проявляє протизапальну дію, знеболювальну; пригнічує проліферацію грануляційної тканини у вогнищі запалення тощо. Є похідним кислоти мефенамінової, яка за АТС-класифікацією належить до групи M01AG «Фенамати» [5]. Мефенаміну натрієва сіль виявляє виражену місцеву знеболювальну дію, у зв'язку з чим її застосовують для анестезії тканин пародонта перед видаленням зубних відкладень, при функціональній недостатності емалі, гіперестезіях, зумовлених підвищеною здатністю емалі до стирання тощо [13].

Однією з відомих та апробованих лікарських речовин, що впливають на біохімічні та репаративні процеси при лікуванні ран, є метилурацил (Methyluracil), який за АТС-класифікацією належить до групи «Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм», фармакотерапевтичної групи «нестероїдні анаболічні засоби», код АТС A14B, похідне піримідину. На даний час відомі плівки на основі колагену та метилурацилова мазь 10%-на, що випускається на вазелін-ланоліновій основі, що порушує відтік ексудата з рани та, відповідно, затримує фазу репарації [5]. За результатами ряду біофармацевтичних досліджень, ця основа не забезпечує достатнього вивільнення антибактеріальних засобів і не сприяє їх проведенню всередину тканин, де необхідно створення високої концентрації лікарської речовини [6]. Мазь для зовнішнього застосування «Метилурацил» — препарат для лікування ран та виразкових уражень (код АТС D03AX16). Комплекс цінних властивостей метилурацилу (стимулює еритропоез та лейкопоез, прискорює процеси регенерації клітин, стимулює гуморальні та клітинні фактори імунітету [8], тощо) та його помірна протизапальна та ранозагоююча

дія, перш за все, обумовлює перспективність його використання в м'яких лікарських формах для лікування раневих поверхонь, особливо в стоматології.

В стоматологічній практиці активно застосовується пентоксил (Pentoxylum). На даний час препарат в Україні не є зареєстрованим, в той час як в Росії — це високоякісний препарат, сертифікований та стандартизований за європейськими умовами. АТС-класифікація: група L03A «Імуностимулятори», фармакологічної групи «Стимулятори гемопоєзу», «Регенеранти та репаранти» [5,7]. Його фармакологічна дія полягає у стимуляції метаболічних процесів, у тому числі лейкопоєзу, тому він активно застосовується при станах, що супроводжуються лейкопенією. Як і метилурацил, пентоксил (4-метил-5-оксиметилурацил) як діюча речовина, проявляє анаболічну та антикатаболічну дію, прискорює процеси регенерації та загоєння, стимулює клітинний та гуморальний імунітет, проявляє протизапальну дію. Ця специфічна його дія ретельно вивчалась ще Е.В.Тарасовою, В.М.Горицьким у 1995 р. [16]. До того ж, ефективність пентоксилу (Pentoxyl) як діючої речовини — похідного піримідину в лікарських формах спеціального призначення (плівки, гелі, мазі) доведена численними науковими дослідженнями, розпочатими у 90-х роках минулого сторіччя [6–8,16] і які тривають до теперішнього часу.

Проведений нами аналіз складу, якості розроблених прописів олеогелів для стоматологічної практики [13, 16] показав, що активні речовини за стандартами якості та стандартизації ліків в аналізованих прописах, відповідали вимогам діючих на той час Державній фармакопеї СРСР XI видання та ТУ та ГОСТам. З позицій сучасного підходу до умов стандартизації та сертифікації лікарських засобів, вибір діючих речовин, їх концентрації відповідає умовам, викладеним у настанові 42-3.1:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка», адже вибір діючої речовини був обґрунтований експериментально та шляхом посилення на відповідні наукові джерела літератури [14,15].

Аналіз досліджуваних лікарських форм «Олеогель з фторафуром та натрія мефенаміном» та «Олеогель пентоксилу цільового призначення» довів, що при виготовленні прописів були витримані усі вимоги до складу, консистенції, стерильності та ін., що актуальні в плані чинної ДФ України (Доповнення 3). Оскільки якість та ефективність олеогелів спрямованої дії залежать не лише від властивостей складових компонентів, але й від ретельного виконання фахівцями правил технології у відповідності до чинних міжнародних стандартів (правил GMP) та національних стандартів (Належні правила та контроль якості) з виготовлення м'яких ліків, даний аспект так само посідав значне місце при доведенні фармакотерапевтичної активності та значущості розробленої лікарської форми.

Виготовлення олеогелю в стерильних умовах в умовах аптек проводилось з урахуванням рекомендацій щодо розробки національної моделі стандартів належної аптечної практики (наказ МОЗ України № 391 від 03.08.2005 р.). Вони включають вимоги до всіх аспектів аптечного виготовлення та інструкції щодо правил технології стерильних та асептичних лікарських засобів. Проведені дослідження [13, 16] якості отриманих олеогелів довели факт, що розробленій композиції мазі типу олеогель притаманні добрі реологічні показники. Якість олеогелів була оцінена за технологічними показниками, викладеними у фармакопейній статті «Мазі» та в інших нормативних документах (інструкціях), де передбачаються види контролю, допустимі відхилення у загальній масі м'яких ліків та інгредієнтів, що входять до їх складу, а також терміни зберігання й придатності.

Розробка нових лікарських засобів для лікування ран повинна проводитись з врахуванням механізму дії лікарських та допоміжних речовин на процеси регенерації. Важливі показники МЛФ: структурно-механічні характеристики, стабільність, вивільняючі здатність та терапевтична активність — визначаються властивостями носіїв. У зв'язку з цим, в останні роки у фармацевтичній технології відмічається підвищена увага до допоміжних речовин, що виконують роль носіїв лікарських речовин в мазях. Серед вимог, що висувуються до сучасних мазевих основ [14], є не лише гарна переносимість, але і доповнення терапевтичної дії лікарських речовин [10]. Тому широкого розповсюдження отримали гелі та гідрогелі, які часто застосовуються в якості носіїв антисептичних, сульфаніламідних препаратів, гормонів, антибіотиків, місцевих анестетиків, вітамінів тощо. Слід відзначити, що розроблені ще у 1990-х роках досліджувані прописи, повністю відповідають сучасним вимогам фармацевтичної розробки, стандартизації, сертифікації. Тобто були перспективними ЛЗ і на даний час несправедливо забутими.

На даний час питання розробки, виробництва та застосування м'яких лікарських форм знайшли широке наукове обґрунтування, але процеси, пов'язані з технологічними особливостями створення нових та удосконалення існуючих складів мазей та гелів вимагають розробки нових наукових підходів, розширення всебічних та ретельних біофармацевтичних досліджень.

Таким чином, проведений нами аналіз прописів дає можливість обґрунтування їх практичного застосування та накреслює основні шляхи удосконалення технології, що є об'єктом наступних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Білоус С.Б., Калинюк Т.Г., Гудзь Н.І. Актуальні питання фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування // Фармацевтичний журнал. — 2010. — № 2. — С. 17–27.
2. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Метод. реком., затв. МОЗ України (наказ № 391 від 03.08.2005 р.)
3. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек: Метод. реком., затв. МОЗ України (наказ № 391 від 03.08.2005 р.)
4. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Х., 2009. — 280 с.
5. Державний реєстр лікарських засобів // www.moz.gov.ua.
6. Ильинских Н.Н. Антимутагенная эффективность пиримидиновых производных при поражениях хромосомного аппарата клеток костного мозга мышей, зараженных вирусами кори и полиомиелита // Цитология и генетика. — 1980. — Т. 14. — №6. — С. 14–19.
7. Ильинских Н.Н., Козлова С.В. Производные пиримидина и тиазолидина в коррекции цитогенных изменений, наблюдаемых у облученных людей: Сб. науч. трудов «Естествознание и гуманизм». — Томск, 2005. — Т. 2. — Вып. 4. — С. 214.
8. Ільїнська І.Ф., Копосова І.В., Ткаченко І.В. (23 березня 2007). Загальна характеристика імуномодуляторів та їх класифікації [FTP архів]. URL ftp1.ifp.kiev.ua/original/2007/ilyinskaya.pdf
9. Конструювання лікарських систем багато спрямованої дії у вигляді мазей для лікування інфікованих ран / І.М. Перцев, Б.М. Даценко, В.Г. Гунько та ін. // Вісник фармації. — 1994. — № 1–2. — С. 91–95.
10. Лукієнко О.В. Розробка технології екстемпоральних прописів м'яких лікарських форм та мазі на основі прополісу і янтарної кислоти: Автореф. Дис. канд. фармац. наук: 15.00.01/ О.В. Лукієнко; Нац.фармац.ун-т. — Х., 2005. — 20 с.
11. Наказ МОЗ України № 197 від 07.09.1993 р. Про затвердження інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем // Юридичні аспекти фармації. — Х., 2006. — Т. 3. — С. 37–44.
12. Наказ МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р. (зі змінами та доповненнями) Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки // Юридичні аспекти фармації. — Х., 2006. — Т. 3. — С. 49–59.
13. О перспективах разработки экстемпоральной мази (типа олеогель) целевого назначения. Оптимизация состава и технологии олеогеля с фторафуром и натрия мефенамином. Сообщение 1 / Л.В. Келин, Э.В. Тарасова, Е.И. Рязанова и др.: Деп. № 851-Ук95. — Львов, 1994. — 13 с.
14. Перцев І.М., Шевченко Л.Д., Чаговець Р.К. Практикум з аптечної технології ліків. — Х., 1995; Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків. — Вінниця, 2004. — 245 с.
15. Сметаніна К.І. основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів. — Вінниця: Нова Книга, 2010. — 376 с.
16. Технологические аспекты олеогеля пентоксила целевого назначения, получаемого в аптечных условиях / Э.В.Тарасова, В.М.Горицкий, О.М.Немеш, Т.Я. Ваврикович и др. — Львов, 1995. — 22 с.
17. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Сучасний стан і перспективи екстемпорального приготування ліків в умовах аптек // Фармац. журн. — № 5. — 2004. — С. 40–46.

V.M. GORYTSKYI, K.I. SMETANINA

A MODERN APPROACH TO OPTIMIZATION TECHNOLOGY OLEOGELS WOUND-HEALING EFFECT

The authors conducted an analysis of oleogeley formulations for dental practice. It is shown that the developed back in the 1990s studied the recipe fully meet the requirements of modern pharmaceutical development, standardization and certification.

Keywords: oleogel, ointment, inflammation of soft tissues, extemporaneous preparations.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Дата поступлення: 31.05.2012 р.